



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 : A61K 47/14, 47/44, A01N 25/02		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/22109 (43) Date de publication internationale: 25 juillet 1996 (25.07.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00080 (22) Date de dépôt international: 18 janvier 1996 (18.01.96)		(81) Etats désignés: AU, CA, JP, TR, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Données relatives à la priorité: 95/00497 18 janvier 1995 (18.01.95) FR		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIETE D'EXPLOITATION DE PRODUITS POUR LES INDUSTRIES CHIMIQUES - SEPPIC [FR/FR]; 75, quai Orsay, F-75321 Paris Cedex 07 (FR).			
(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): TROUVE, Gérard [FR/FR]; 134, chemin du Rozé, F-81100 Castres (FR).			
(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).			

(54) Title: UTILIZATION OF ETHOXYLATED FATTY ACID ESTERS AS SELF-EMULSIFIABLE COMPOUNDS

(54) Titre: UTILISATION D'ESTERS D'ACIDES GRAS ETHOXYLES COMME COMPOSANTS AUTO-EMULSIONNABLES

(57) Abstract

The present invention relates to the use of ethoxylated fatty acid esters as self-emulsifiable compounds particularly useful for the preparation of phytosanitary treatment products or as drugs for veterinary or human use. According to the invention, said fatty acid esters comprise a total number of ethylene oxide molecules such that the value HLB (hydrophilic-lipophilic balance) of said compounds is comprised between about 4 and about 10, preferably between about 4 and about 9. Said ethoxylated fatty acid esters form in an original self-emulsifiable components without requiring any other surfactant, and they are biodegradable and capable of dissolving active principles which are little or non water-soluble.

(57) Abrégé

La présente invention a pour objet l'utilisation d'esters d'acides gras éthoxylés comme composants auto-émulsionnables notamment utiles pour la préparation de produits de traitement phytosanitaire ou de médicaments à usage vétérinaire ou humain. Selon l'invention, ces esters d'acides gras comportent un nombre total de molécules d'oxyde d'éthylène tel que la valeur HLB (balance hydrophile-lipophile) desdits composés soient comprises entre environ 4 et environ 10, de préférence entre environ 5 et environ 9. Ces esters d'acides gras éthoxylés constituent de façon originale des composants auto-émulsionnables sans l'aide d'aucun autre agent tensioactif, et sont biodégradables et capables de dissoudre des principes actifs peu ou pas solubles dans l'eau.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lithuanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettone	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

UTILISATION D'ESTERS D'ACIDES GRAS ETHOXYLES COMME COMPOSANTS AUTO-EMULSIONNABLES

La présente invention concerne généralement l'utilisation d'esters d'acides gras éthoxylés comme composants auto-émulsionnables, notamment utiles pour la préparation de produits de traitement phytosanitaire ou de médicaments à usage vétérinaire ou humain.

On sait qu'une émulsion est un mélange d'eau et d'huile stabilisé par des agents tensioactifs.

La dispersion de l'huile dans l'eau (ou de l'eau dans l'huile) sous forme de gouttelettes suffisamment fines pour obtenir une émulsion stable nécessite un apport d'énergie souvent considérable.

Par ailleurs, on appelle composition auto-émulsionnable, toute préparation huileuse capable de former une émulsion stable avec une phase aqueuse, pratiquement sans apport d'énergie, par exemple par dispersion dans la phase aqueuse par agitation mécanique lente.

Les compositions auto-émulsionnables sont particulièrement appréciées chaque fois que des mélanges avec une phase aqueuse, généralement de l'eau, doivent être réalisés sans faire appel à des moyens d'agitation performants.

Il en est ainsi notamment :

- dans le cadre d'applications domestiques, par exemple pour la préparation de produits d'entretien ménagers ou de produits de jardinage ;
- dans le cadre d'applications agricoles, par exemple pour la préparation de produits phytosanitaires destinés à être stockés dans des citernes ou autres conteneurs ;
- dans le domaine pharmaceutique, par exemple pour la préparation de médicaments faite extemporanément.

Des préparations auto-émulsionnables ont été décrites depuis très longtemps dans l'état de la technique, notamment dans le domaine agro-chimique.

Ces préparations sont généralement constituées d'huiles minérales ou de coupes pétrolières additivées d'agents tensioactifs peu onéreux tels que en particulier les alkyls phénols éthoxylés.

Cependant de telles préparations sont faiblement biodégradables et représentent donc un danger potentiel pour l'environnement, ce qui en a limité le développement ces dernières années.

On s'est donc orienté récemment vers la recherche de produits de substitution des huiles pétrolières et l'on a préconisé à cet effet l'utilisation d'huiles biodégradables comme en particulier les triglycérides ou les esters méthyliques d'acides gras.

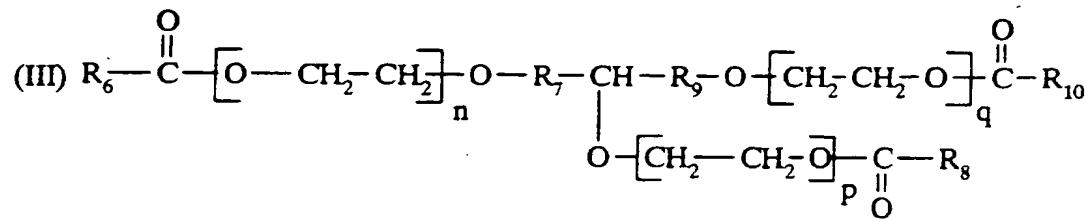
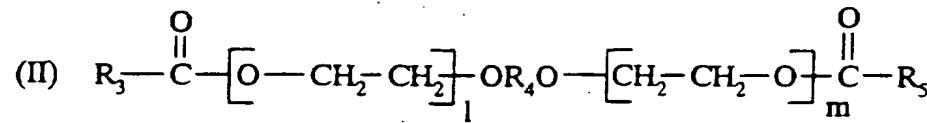
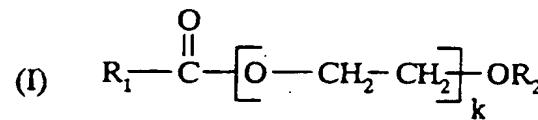
5 Cependant, ces huiles sont beaucoup plus difficiles à émulsionner que les huiles minérales.

Par ailleurs, il a également été envisagé de remplacer les alkyls phénols éthoxylés par des agents tensioactifs biodégradables, mais ceci s'est avéré extrêmement difficile pour des questions de coût et d'efficacité.

10 Dans ce contexte, la présente invention a pour but de résoudre le problème technique consistant en la fourniture d'une nouvelle composition auto-émulsionnable notamment utile pour la préparation de produits de traitement phytosanitaires ou de médicaments à usage vétérinaire ou humain, dont la mise en œuvre est aisée et qui présente un caractère biodégradable suffisant pour répondre 15 au souci du respect de l'environnement.

Il a été découvert, et ceci constitue le fondement de la présente invention, que certains esters obtenus par réaction entre des acides gras, des alcools légers ou des polyols et de l'oxyde d'éthylène constituent des composants auto-émulsionnables sans l'aide d'aucun autre agent tensioactif, et sont biodégradables 20 et capables de dissoudre des principes actifs peu ou pas solubles dans l'eau.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente demande vise à couvrir l'utilisation d'esters d'acides gras éthoxylés répondant à l'une des formules suivantes :



dans lesquelles :

- R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_8 et R_{10} représentent une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée ayant de 5 à 30 atomes de carbones ;
- R_2 , R_4 , R_7 et R_9 représentent une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;

le nombre total de molécules d'oxyde d'éthylène respectivement représenté dans les formules I, II et III précitées par k , $l+m$, $n+p+q$ étant un nombre entier tel que la valeur HLB (balance hydrophile-lipophile) desdits composés soit comprise entre environ 4 et environ 10, de préférence entre environ 5 et environ 9 ; et de préférence encore voisine de 5.

comme composants auto-émulsionnables notamment utiles pour la préparation de produits phytosanitaires ou de médicaments à usage vétérinaire ou humain.

Avantageusement, les produits suivants ainsi que leurs mélanges pourront être utilisés conformément à la présente invention :

- Esters d'acides gras éthoxylés répondant à la formule I précitée dans laquelle R_1 est choisi parmi les restes des acides palmitique, stéarique, ricinoléique, oléique, linoléique et linolénique ; R_2 représente un radical méthyl et k est un nombre entier compris entre 1 et 5, de préférence égal à 2 ;
- Esters d'acides gras éthoxylés répondant à la formule III précitée dans laquelle :

5

10

15

20

25

30

- R₆, R₈ et R₁₀ représentent des chaînes hydrocarbonées correspondant aux chaînes grasses d'une huile végétale ;
- R₇ et R₉ représentent un groupe méthylène CH₂ ;
- n, p, q présentent des nombres entiers tels que leur somme soit comprise entre 3 et 30.
- Esters d'acides gras éthoxylés répondant à la formule III précitée dans laquelle :
 - R₆, R₈ et R₁₀ représentent des chaînes hydrocarbonées ayant de 16 à 22 atomes de carbones correspondant aux chaînes grasses de l'huile de colza ;
 - R₇ et R₉ représentent un groupe méthylène CH₂ ;
 - n, p, q présentent des nombres entiers tels que leur somme soit comprise entre 3 et 30, et de préférence égale à 20 ;
- Esters d'acides gras éthoxylés répondant à la formule III précitée dans laquelle :
 - R₆, R₈ et R₁₀ représentent des chaînes hydrocarbonées correspondant aux chaînes grasses de l'huile de ricin ;
 - R₇ et R₉ représentent un radical méthylène CH₂ ;
 - n, p et q représentent des nombres entiers tels que leur somme soit comprise entre 5 et 7.

Dans le cadre de la présente description et des revendications, on entend par chaîne hydrocarbonée toute chaîne constituée exclusivement d'atomes de carbone et d'atomes d'hydrogène.

Des chaînes alkyles, alcényles ou alcynyles constituent des exemples de telles chaînes hydrocarbonées.

La balance hydrophile-lipophile (designée également HLB) est définie par la formule suivante :

$$HLB = 20\left(1 - \frac{IS}{IA}\right)$$

dans laquelle :

- IS représente l'indice de saponification du produit mesuré selon la norme NFT 60206 ; et
- IA représente l'indice d'acide de l'acide utilisé pour la fabrication du produit mesuré selon la norme NFT 60204.

Les composés les plus intéressants dans le cadre de la présente invention sont ceux liquides à température ambiante.

Le mélange de plusieurs produits répondant aux formules I, II et III précitées peut être avantageusement utilisé pour la préparation de compositions 5 auto-émulsionnables spécifiques présentant des caractéristiques particulières de densité, de viscosité ou de point de figeage.

L'ajout de solvants biodégradables, miscibles avec ces produits, tels que des triglycérides, des glycols, des esters ou cétones légers est également envisageable.

10 Par esters ou cétones légers, on désigne des esters ou des cétones ayant des propriétés de solvants reconnus et obtenus généralement par condensation d'un acide gras court (moins de 10 atomes de carbone) avec un alcool de moins de 10 atomes de carbones.

15 La méthyl-isobutyl cétone, la méthyl éthyl cétone, l'acétate d'éthyle, l'acétate d'amyle, l'acétate d'isoamyle en sont des exemples.

A titre d'exemple de solvant biodégradable préféré, on peut citer le propylène-glycol, la glycérine et le triacétate de glycérol.

20 Ces solvants pourront être présents dans la composition auto-émulsionnable en des quantités variant de 0 à environ 50% en poids par rapport au poids total de la composition.

Des esters d'acides gras éthoxylés présentant une structure chimique très proche de celle des composés de formules I, II et III précitées ont été décrits dans la littérature, par exemple dans les documents US 2,678,935 ; US 3,539,518 ; US 4,022,808 ; GB 1,050,497.

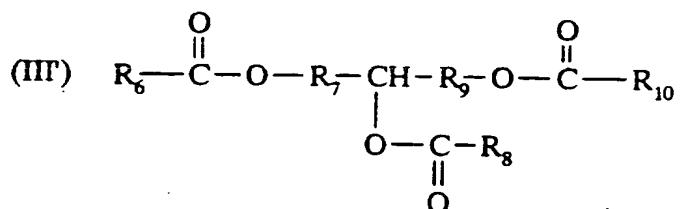
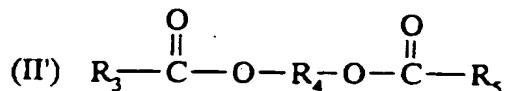
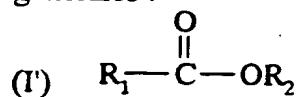
25 Cependant, ces documents antérieurs ne comportent aucune indication permettant à l'homme de métier de déduire que certains esters d'acides gras éthoxylés répondant aux formules I à III précitées constituerait une phase auto-émulsionnable.

30 Les composés utilisés dans le cadre de la présente invention peuvent être facilement préparés par des procédés de synthèse semblables à ceux décrits dans l'état de la technique précitée.

D'une façon générale, ces composés peuvent être obtenus :

– soit par estérification d'alcools éthoxylés comme décrit dans le document US 3,539,518 incorporé ici par référence ;

– soit, de manière préférée, par éthoxylation d'esters répondant aux formules générales :



5 dans lesquelles, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ sont tels que définis précédemment ,

comme décrit dans le document GB 1,050,497 également incorporé ici par référence.

La réaction d'éthoxylation sera généralement réalisée par réaction de l'oxyde d'éthylène sur un ester préalablement séché, en présence d'un catalyseur basique, les conditions réactionnelles (quantité d'oxyde d'éthylène, pression, température et durée) étant déterminées en fonction du nombre total de molécules d'oxyde d'éthylène recherché.

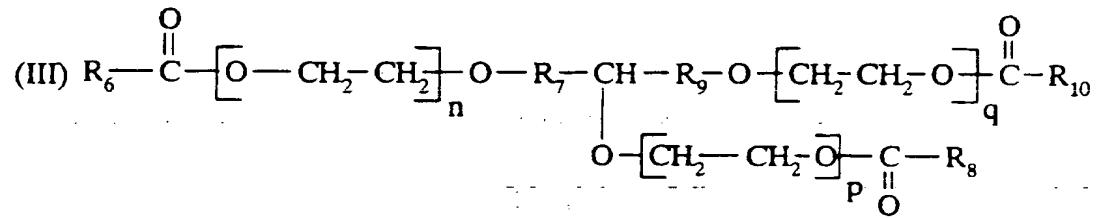
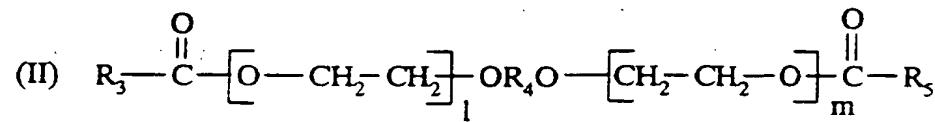
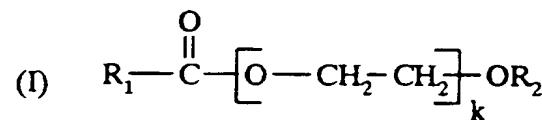
15 Selon un deuxième aspect, la présente demande vise à couvrir les produits de traitement phytosanitaire ainsi que les médicaments à usage vétérinaire ou humain contenant une composition auto-émulsionnable essentiellement constituée d'au moins un composé de formule I, II ou III telle que définie précédemment.

20 Selon une caractéristique particulière, cette composition auto-émulsionnable peut en outre comprendre un solvant biodégradable, miscible avec lesdits esters d'acides gras éthoxylés, de préférence choisi parmi les triglycérides, les glycols, les esters et cétones légers.

Dans ce cas, la teneur en solvant biodégradable au sein de la composition auto-émulsionnable sera généralement inférieure ou égale à 50 % en poids.

D'une façon générale, des produits de traitement phytosanitaire ou pharmaceutique à usage vétérinaire ou humain comprendront au moins une matière active ou un principe actif en association avec une composition auto-émulsionnable dans des proportions relatives variant de environ 1/99 à 90/10 selon 5 les principes actifs et l'application visée.

Selon un troisième aspect, la présente demande vise à couvrir un procédé de préparation d'un produit de traitement phytosanitaire ou pharmaceutique à usage vétérinaire ou humain se présentant sous forme d'émulsion stable, caractérisé en ce qu'il consiste à mélanger, pratiquement sans apport d'énergie, par exemple 10 par dispersion par agitation mécanique lente, une phase aqueuse et une composition auto-émulsionnable comportant au moins un ester d'acide gras éthoxylé répondant à l'une des formules suivantes :



15

dans lesquelles :

- R_1, R_3, R_5, R_6, R_8 et R_{10} représentent une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée ayant de 5 à 30 atomes de carbones ;
- R_2, R_4, R_7 et R_9 représentent une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;

le nombre total de molécules d'oxyde d'éthylène respectivement représenté dans les formules I, II et III précitées par k , $l+m$, $n+p+q$ étant un nombre entier tel que la valeur HLB (balance hydrophile-lipophile) desdits

composés soit comprise entre environ 4 et environ 10, de préférence entre environ 5 et environ 9.

D'une façon générale, la phase aqueuse et la composition auto-émulsionnable seront mélangées dans des proportions relatives variant d'environ 5 97/3 à environ 50/50, de préférence 95/5 à environ 70/30.

La phase aqueuse et la composition auto-émulsionnable précitées contiendront chacune de 0 à 100 % en poids du principe actif ou de la matière active caractérisant le produit.

10 L'invention sera illustrée plus en détail par les exemples suivants, donnés uniquement à titre illustratif, et qui ne sauraient, par conséquent, limiter la portée de l'invention.

Dans ces exemples, les pourcentages sont exprimés en poids, sauf indication contraire.

15 **Exemple 1**

Préparation d'un ester méthylique d'acides gras oxyéthyléné.

On a préparé quatre produits (désignés ci-après A,B,C,D) par condensation d'oxyde d'éthylène sur des esters méthyliques obtenus à partir d'une coupe dérivée d'acides gras ayant 16 et 18 atomes de carbone et présentant la 20 constitution suivante :

5 % Linolénate,

40 % Linoléate

32 % Oléate,

5 % Ricinoléate,

25 6 % Stéarate,

6 % Palmitate,

QSP 100 % Autres

Ces esters méthyliques éthoxylés ont été préparés selon le procédé général suivant :

30

- chargement de l'ester méthylique dans un autoclave ;
- sèchage sous vide à 120 °C environ ;
- addition d'un catalyseur basique tel que potasse ou méthylate de sodium ;

- introduction de la quantité d'oxyde d'éthylène nécessaire à l'obtention du rapport molaire désiré, sous une pression de 4,5 bars ;
- maintien de la température à 180 °C environ pendant 45 minutes environ ;
- 5 - après refroidissement, neutralisation du catalyseur par un acide tel que l'acide formique ou l'acide acétique.

Les produits obtenus répondent à la formule I, dans laquelle R₁ représente une chaîne hydrocarbonée à 15 ou 17 atomes de carbone correspondant respectivement aux restes (par enlèvement d'un atome d'hydrogène) des acides palmitique, stéarique, ricinoléique, oléique, linoléique et linolénique, et R₂ représente un radical méthyl.

10 Les quatre produits ainsi obtenus ont été caractérisés par leur indice de saponification (IS) et par leur valeur HLB.

15 Le pouvoir auto-émulsionnant de ces produits a été évalué par une mesure de la stabilité d'émulsions préparées selon le protocole suivant :

- dans un bécher de 150 ml, on pèse 20 g de l'ester éthoxylé étudié, puis on verse 80g d'eau de ville à température ambiante et on homogénéise le mélange ainsi obtenu par un tour de spatule.

20 Les résultats obtenus ont été reportés dans le tableau I ci-après, dans lequel on a également mentionné les quantités en poids d'huile et d'oxyde d'éthylène utilisées pour parvenir au degré d'éthoxylation mentionné.

Tableau I

PRODUIT	A	B	C	D
Poids d'huile	100	100	100	100
Poids d'oxyde d'éthylène	15,4	31	46	77
Degré d'éthoxylation moyen (k)	1	2	3	5
ANALYSE:				
- IS	167	147	127	102
- HLB	3,1	5,2	7,2	9,7
- Stabilité émulsion	< 1H	+ de 4 jours	2 jours	QQ Heures

On constate à la lecture de ce tableau que le produit B contenant 2 moles d'oxyde d'éthylène est le plus performant.

La valeur HLB de ce produit est de 5,2.

5

Exemple 2

Préparation d'une huile de colza éthoxylée

10 Cinq produits (désignés ci-après E,F,G,H,I) ont été préparés par condensation d'oxyde d'éthylène avec de l'huile de colza.

L'huile de colza utilisée dans cet exemple provient de colza français et comporte des chaînes grasses ayant de 16 à 22 atomes de carbone.

Ces produits ont été obtenus par le procédé suivant :

15

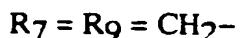
- chargement dans un autoclave de 2200 g d'huile de colza , 44 g de glycérol (2%) et 7 g d'un catalyseur basique tel potasse ou méthylate de sodium ;
- sèchage sous barbotage d'azote à 110°C pendant 10 minutes environ ;
- chauffage du mélange à 160-180°C puis introduction de la quantité d'oxyde d'éthylène nécessaire à l'obtention du rapport molaire désiré, sous une pression de 4,5 bars ;
- maintien de la température réactionnelle pendant 45 minutes environ;
- après refroidissement, neutralisation du catalyseur par un acide faible tel que l'acide formique ou l'acide acétique et filtration.

20

25 La présence de glycérol en un pourcentage relativement faible, c'est-à-dire inférieur à environ 5% en poids, et de préférence de l'ordre de 2% en poids exprimé par rapport à la charge en huile à éthoxyler facilite la réaction d'éthoxylation.

On obtient ainsi un produit de formule III dans laquelle :

30 R₆, R₈ et R₁₀ représentent des chaînes grasses ayant de 15 à 21 atomes de carbone correspondant aux chaînes grasses de l'huile de colza.



Les produits obtenus ont été caractérisés et évalués en utilisant les mêmes protocoles expérimentaux que ceux mentionnés à l'exemple 1 et les résultats obtenus ont été reportés dans le tableau II ci-après.

Tableau II

PRODUIT	E	F	G	H	I
Poids d'huile	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
Poids d'oxyde d'éthylène	0,33	0,65	1,1	2,2	3,3
degré d'éthoxylation moyen (n + p + q)	3	6	10	20	30
Analyse : I.S	159	141	120	90	69
HLB	2,1	4,1	6,5	9,9	12,2
Stabilité d'émulsion	< 10mn	< 10mn	10 mn	24 H	10 mn

5 On constate que le triester de glycérol éthoxylé H (comportant 20 moles d'oxyde d'éthylène) est le plus performant.

Exemple 3

10 Préparation d'une composition auto-émulsionnable contenant un ester méthylique d'acide gras et un solvant biodégradable.

15 Le produit B décrit à l'exemple 1 (comportant 2 moles d'oxyde d'éthylène) présente une densité de 0,94 et une viscosité de 28 mPas à 25°C.

15 Ce produit présente une bonne dispersibilité c'est-à-dire une bonne aptitude à se mélanger avec de l'eau sans agitation.

20 Il a été observé que cette dispersibilité dans l'eau peut être encore améliorée en mélangeant ce produit à une quantité équivalente environ d'un solvant biodégradable, de préférence de densité supérieure à 1 pour obtenir une composition de densité voisine de 1.

20 Des solvants pouvant être utilisés à cet effet sont par exemple le propylèneglycol, la glycérine, le triacétate de glycérol.

25 Le tableau III ci-après mentionne les propriétés de dispersibilité et de stabilité d'émulsions obtenues selon le même mode opératoire, avec le produit B de l'exemple I et avec un mélange 50/50 de ce produit avec du triacétate de glycérol.

Tableau III

COMPOSITION AUTO-EMULSIONNABLE	PRODUIT B SEUL	PRODUIT B (50%) TRIACETATE DE GLYCEROL (50 %)
DISPERSISSILITE	BONNE	TRES BONNE
STABILITE EMULSION	+ DE 4 JOURS	4 JOURS

5

Exemple 4

Préparation d'une composition auto-émulsionnable contenant un mélange de mono et de triester éthoxylé

10 Le triester de glycérol éthoxylé H préparé à l'exemple 2 (comportant 20 moles d'oxyde d'éthylène) présente une densité de 1,01 et une viscosité de 170 mPas à 25°C.

Les caractéristiques de densité et de viscosité du produit B de l'exemple 1 ont été mentionnées à l'exemple 3.

15 Les produits B et H précités ont été mélangés dans des proportions variables pour obtenir des compositions auto-émulsionnables de densité voisine de 1 et de faible viscosité.

Le tableau IV ci-après résume les principales caractéristiques des produits B et H ainsi que de leurs mélanges.

20

Tableau IV

Composition	Produit B	Produit H	MELANGES		
			20/80	40/60	80/20
Viscosité	28 mPas	170 mPas	113 mPas	85 mPas	30 mPas
Densité	0,94	1,01	0,99	0,98	0,96
Dispersibilité	Bonne	Moyenne	Assez bonne	Bonne	Bonne
Stabilité émulsion	> 4 Jours	1 Jour	1 Jour	2 Jours	4 Jours

Les mélanges des produits B et H, en particulier le mélange 80/20 constituent des phases auto-émulsionnables très intéressantes.

Exemple 5

5

Préparation de compositions auto-émulsionnables contenant des huiles de ricin éthoxylées

De l'oxyde d'éthylène est condensée en différentes proportions avec des huiles de ricin première pression.

10

Le procédé de synthèse mis en oeuvre est semblable à celui généralement décrit à l'exemple 2, si ce n'est qu'il est réalisé en l'absence de glycérol.

Deux produits (désignés ci-après J et K) ont été ainsi préparés.

15

On a également préparé une composition contenant le produit J en mélange avec du propylène glycol dans des proportions relatives de 75/25.

Le pouvoir auto-émulsionnant de ces trois produits a été évalué selon le protocole décrit à l'exemple 1, si ce n'est que le mélange avec l'eau a été réalisé par une agitation manuelle de 6 battements du flacon de 100 ml, préalablement bouché.

20

Les résultats obtenus sont mentionnés au Tableau V ci-après.

Tableau V

PRODUIT	J	K	PRODUIT J 75 % PROPYLENE GLYCOL 25 %
Poids d'huile	4	4	-
Poids d'oxyde d'éthylène	1	1,5	-
Nombre moyen de Moles OE (n+p+q)	5	7	-
IS	143	130	-
HLB	4,8	5,4	4,8
Stabilité émulsion	3 Jours	5 Heures	12 Heures
Dispersibilité	Moyenne	Moyenne	Bonne

Exemple 6**Préparation d'esters méthyliques de colza éthoxylés**

Un ester méthylique d'huile de colza ayant les caractéristiques
 5 suivantes :

	Aspect	Limpide
	Indice d'acide	0.4
	Indice de réfraction à 20°C	1.4562
	Couleur Gardner	3-
10	Indice de Saponification	189
	Teneur en ester méthylique	96.5 %

a été éthoxylé par 2,4,6 ou 8 moles d'oxyde d'éthylène.

Le procédé de synthèse utilisé est celui décrit à l'exemple 1.

Les produits ainsi obtenus (désignés respectivement L, M, N et O)
 15 correspondent à des mélanges de produits répondant à la formule générale I, dans
 laquelle R₁ représente une chaîne hydrocarbonnée de 15 à 19 atomes de carbone
 correspondant aux chaînes grasses de l'huile de colza et R₂ représente un
 groupement CH₃.

Ces produits sont mis en émulsion en utilisant le protocole décrit à
 20 l'exemple 1.

Le tableau VI ci-après mentionne les propriétés des quatre produits
 synthétisés et de leurs émulsions.

Tableau VI

PRODUIT	L	M	N	O
Poids d'huile	3,7	3,7	3,7	3,7
Poids d'oxyde d'éthylène	1,1	2,2	3,3	4,4
Nombre OE (k)	2	4	6	8
IS	141	116	89	73
HLB	5,9	8,4	11,1	12,7
Dispersibilité dans l'eau	Très bonne	Très bonne	Bonne	Moyenne
Stabilité émulsion	> 2 heures	> 2 Heures	2 Heures	< 15 Minutes

Les produits L et M (comportant respectivement 2 et 4 moles d'oxyde d'éthylène) s'avèrent les plus performants.

5 **Exemple 7**

Comparaison des compositions auto-émulsionnables selon l'invention à des compositions commerciales

On a comparé les compositions auto-émulsionnables conformes à la 10 présente invention, à deux huiles commerciales destinées à la préparation de concentrés émulsionnables de produits phytosanitaires.

Les caractéristiques de ces huiles commerciales sont les suivantes :

– Huile 11E : Huile minérale de type paraffinique contenant des agents 15 tensioactifs de type alkyl-phénols ayant obtenu l'autorisation de commercialisation n° 6700013 comme adjuvant pour herbicides ;
– AGRIROB CM[®] : Huile végétale contenant des agents tensioactifs, ayant obtenu l'autorisation de commercialisation 8600162 comme adjuvant pour bouillie herbicide.

Ces deux huiles commerciales ont été comparées au produit B de 20 l'exemple 1, M de l'exemple 6 et H de l'exemple 2.

Plus précisément, on a mélangé à chacun de ces produits, différents actifs phytosanitaires (ETHEPHON[®], Chlorpropham[®], Formol-Bromure de lauryl ammonium) à des concentrations habituellement utilisées.

La dispersion dans l'eau des huiles a été réalisée en suivant le protocole 25 expérimental décrit à l'exemple 1.

Les résultats obtenus ont été reportés dans les tableaux VII à X ci-après.

Dans chaque cas, on a mesuré la stabilité du mélange (huile-actif 30 phytosanitaire), la dispersibilité, ainsi que la stabilité de la dispersion aqueuse.

Tableau VII
Huiles sans actif

Huiles	11E	Agrirob CM ®	Produit B	Produit M	Produit H
Aspect huile	lumineux stable	lumineux stable	jaune, stable	jaune, stable	jaune ; stable
Dispersibilité	Bonne	Très bonne	Bonne	Bonne	Assez Bonne
Stabilité émulsion	# 2 H	# 2 H	>= 6 H	>= 6 H	< 2 H

5

Tableau VIII
Formulations avec modulateur de croissance (ETHEPHON)

10 Ethepton 120 g
Huile 880 g

Huiles	11E	Agrirob CM ®	Produit B	Produit M	Produit H
Aspect ; stabilité formulation	Instable	Instable	Stable ; Limpide	Stable ; Limpide	Stable Limpide
Dispersibilité	Moyenne	Moyenne	Très bonne	Bonne	Moyenne
Stabilité émulsion 25°	< 15 mn	< 15 mn	> 24 H	> 24 H	< 15 mn
Stabilité émulsion 40°	Instable	Instable	> 24 H	> 24 H	Instable

15

Tableau IXFormulations avec herbicide (Chlorpropham)

5 Chlorpropham 450 g
 Huile 550 g

Huiles	11E	Agricob CM ®	Produit B	Produit H
Aspect ; stabilité formulation	Instable	Limpide Stable	Limpide Stable	Limpide Stable
Dispersibilité	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne
Stabilité émulsion 25°C	< 15 mn	< 2 H	< 15 mn	# 24 H
Stabilité émulsion 40°C	< 15 mn	Instable	Instable	> 24 H

10

Tableau XFormulations biocides

Formol 30 % 25 g
 Bromure de lauryl ammonium 25 g
 Huile 950 g

15

Huiles	11E	Agrirob CM ®	Produit B	Produit M	Produit H
Aspect ; stabilité formulation	Instable	Instable	Limpide Stable	Voilé Stable 24 H	Limpide Stable
Dispersibilité	Moyenne	Moyenne	Bonne	Bonne	Moyenne
Stabilité émulsion 25°C	< 15 mn	# 2 H	> 24 H	> 24 H	> 24 H
Stabilité émulsion 40°C	< 15 mn	Instable	> 24 H	> 24 H	> 24 H

Les résultats mentionnés dans les tableaux qui précèdent, démontrent que les compositions auto-émulsionnables conformes à la présente invention permettent d'obtenir des formulations de principes actifs phytosanitaires au moins aussi stables, et souvent plus stables, que les huiles commerciales actuellement disponibles.

Exemple 8

Utilisation des compositions auto-émulsionnables selon l'invention pour la préparation de médicaments

10 L'utilisation d'émulsions est préconisée dans le domaine pharmaceutique notamment dans le cas où l'on met en oeuvre un principe actif liposoluble, ou encore dans le cas où l'on recherche un effet retard.

15 Les huiles auto-émulsionnables sont particulièrement utiles pour la préparation d'émulsions de façon extemporanée, par simple agitation manuelle ou au moyen de dispositifs simples tels que des seringues, dans le cas de préparations injectables.

Les huiles auto-émulsionnables susceptibles d'être utilisées pour de telles applications doivent bien entendu être dépourvues de tout effet toxique.

20 Un exemple particulier de produits pharmaceutiques dans lequel des huiles auto-émulsionnables peuvent être utilisées est celui des vaccins huileux injectables.

25 Les produits B de l'exemple 1 et H de l'exemple 2 ont été utilisés pour la préparation de deux vaccins contenant de l'albumine sérique bovine comme antigène modèle.

Des doses de 100 μ l de vaccins ont été injectées à des souris de type OF1 femelles par voie sous-cutanée.

Chaque dose contenait 50 µg d'albumine et 25 µl d'huile.

30 A titre de témoin, une préparation contenant 50 µg d'albumine et 25 µl d'un adjuvant huileux commercial a été injectée à un troisième groupe de souris.

Cet adjuvant huileux commercial est le produit Montanide® ISA25 (huile minérale, oléate de mannitol).

Un quatrième groupe d'animaux a reçu une solution aqueuse d'albumine sans huile.

Le dosage des anticorps anti-albumine (IgG totales) est réalisé par une technique ELISA classique, 42 jours après injection.

Les résultats obtenus ont été reportés dans le tableau XI ci-après.

5

Tableau XI

Groupé	1	2	3	4
Huile	Produit B	Produit H	Montanide ISA®	Sans huile
Taux anticorps	20000	20000	20000	0

Ce tableau montre que les deux huiles auto-émulsionnables conformes à la présente invention permettent d'accroître la réponse immunitaire à 42 jours par rapport au groupe témoin n° 4 (solution aqueuse d'albumine sans huile).

Le niveau de cette réponse immunitaire est équivalent à celui obtenu avec l'adjuvant commercial.

Aucune réaction d'intolérance n'est observée chez les animaux, ni aux sites d'injection, ni au niveau de leur comportement général.

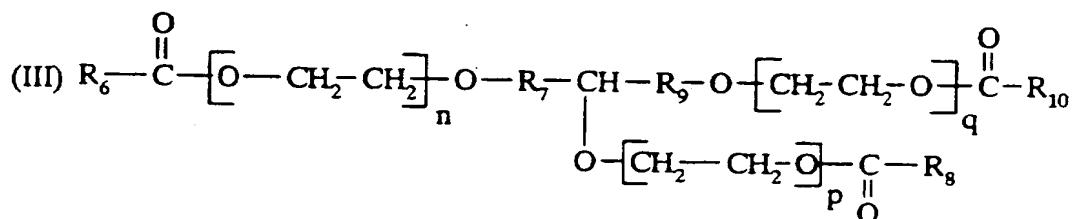
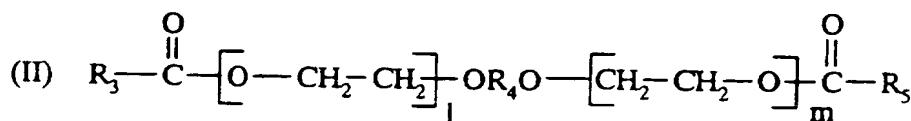
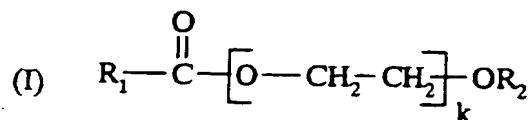
Les huiles conformes à la présente invention peuvent donc être utilisées pour fabriquer des émulsions contenant un principe actif pharmaceutique.

A titre d'exemple, un tel principe actif peut être un antibiotique, un antigène, un anti-inflammatoire, un anti-asthmatique, etc.

REVENDICATIONS

1- Utilisation d'esters d'acides gras éthoxylés répondant à l'une des formules suivantes :

5



dans lesquelles :

10 - R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_8 et R_{10} représentent une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée ayant de 5 à 30 atomes de carbones ;
- R_2 , R_4 , R_7 et R_9 représentent une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;

le nombre total de molécules d'oxyde d'éthylène respectivement représenté dans les formules I, II et III précitées par k , $l+m$, $n+p+q$ étant un nombre entier tel que la valeur HLB (balance hydrophile-lipophile) desdits composés soit comprise entre environ 4 et environ 10, de préférence entre environ 5 et environ 9 :

comme composants auto-émulsionnables notamment utiles pour la préparation de produits phytosanitaires ou de médicaments à usage vétérinaire ou humain.

2- Utilisation selon la revendication 1 d'esters d'acides gras éthoxylés répondant à la formule I précitée dans laquelle R_1 est choisi parmi les restes des acides palmitique, stéarique, ricinoléique, oléique, linoléique et linolénique ; R_2

représente un radical méthyl et k est un nombre entier compris entre 1 et 5, de préférence égal à 2.

3- Utilisation selon la revendication 1 d'esters d'acides gras éthoxylés répondant à la formule III précitée dans laquelle :

5 - R_6 , R_8 et R_{10} représentent des chaînes hydrocarbonées correspondant aux chaînes grasses d'une huile végétale ;

- R_7 et R_9 représentent un groupe méthylène CH_2 ;

- n, p, q présentent des nombres entiers tels que leur somme soit comprise entre 3 et 30.

10 4- Utilisation selon la revendication 1 d'esters d'acides gras éthoxylés répondant à la formule III précitée dans laquelle :

- R_6 , R_8 et R_{10} représentent des chaînes hydrocarbonées correspondant aux chaînes grasses de l'huile de colza ;

- R_7 et R_9 représentent un groupe méthylène CH_2 ;

15 - n, p, q présentent des nombres entiers tels que leur somme soit comprise entre 3 et 30, et de préférence égale à 20.

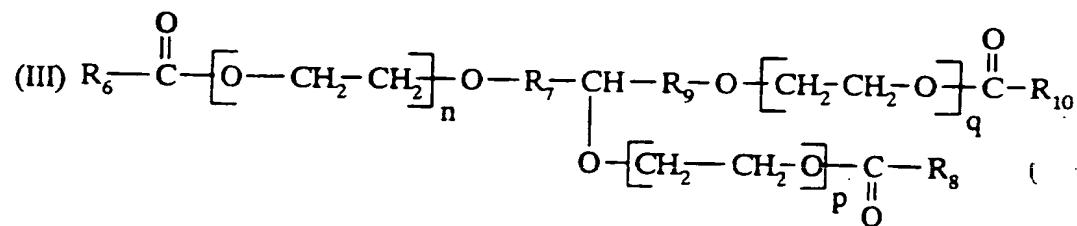
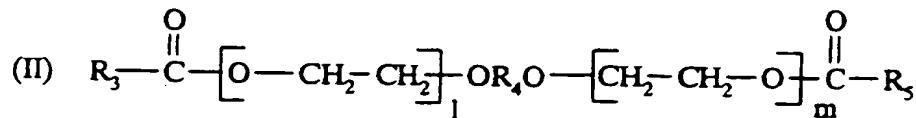
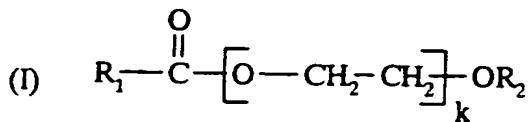
5- Utilisation selon la revendication 1 d'esters d'acides gras éthoxylés répondant à la formule III précitée dans laquelle :

20 - R_6 , R_8 et R_{10} représentent des chaînes hydrocarbonées correspondant aux chaînes grasses de l'huile de ricin ;

- R_7 et R_9 représentent un radical méthylène CH_2 ;

- n, p et q représentent des nombres entiers tels que leur somme soit comprise entre 5 et 7.

25 6- Produit de traitement phytosanitaire ou pharmaceutique à usage vétérinaire ou humain, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une matière active ou un principe actif en association avec une composition auto-émulsionnable comportant au moins un ester d'acide gras éthoxylé répondant à l'une des formules suivantes :



dans lesquelles :

5 - R₁, R₃, R₅, R₆, R₈ et R₁₀ représentent une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée ayant de 5 à 30 atomes de carbones ;

 - R₂, R₄, R₇ et R₉ représentent une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;

0 le nombre total de molécules d'oxyde d'éthylène respectivement représenté dans les formules I, II et III précitées par k, l+m, n+p+q étant un nombre entier tel que la valeur HLB (balance hydrophile-lipophile) desdits composés soit comprise entre environ 4 et environ 10, de préférence entre environ 5 et environ 9

15 7- Produit selon la revendication 6, caractérisé en ce que la composition auto-émulsionnable précitée contient au moins un ester d'acide gras éthoxylé répondant à la formule I précitée dans laquelle R_1 est choisi parmi les restes des acides palmitique, stéarique, ricinoléique, oléique, linoléique et linolénique ; R_2 représente un radical méthyl et k est un nombre entier compris entre 1 et 5, de préférence égal à 2.

20 8- Produit selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que la composition auto-émulsionnable précitée comprend au moins un ester d'acide gras éthoxylé répondant à la formule III précitée dans laquelle :

-R₆, R₈ et R₁₀ représentent des chaînes hydrocarbonées correspondant aux chaînes grasses d'une huile végétale ;

- R₇ et R₉ représentent un groupe méthylène CH₂ ;

– n, p, q présentent des nombres entiers tels que leur somme soit comprise entre 3 et 30.

9– Produit selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que la composition auto-émulsionnable précitée comprend au moins un ester d'acide gras éthoxylé répondant à la formule III précitée dans laquelle :

– R₆, R₈ et R₁₀ représentent des chaînes hydrocarbonées correspondant aux chaînes grasses de l'huile de colza ;

– R₇ et R₉ représentent un groupe méthylène CH₂ ;

10 – n, p, q présentent des nombres entiers tels que leur somme soit comprise entre 3 et 30, et de préférence égale à 20.

10– Produit selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que la composition auto-émulsionnable précitée comprend au moins un ester d'acide gras éthoxylé répondant à la formule III précitée dans laquelle :

15 – R₆, R₈ et R₁₀ représentent des chaînes hydrocarbonées correspondant aux chaînes grasses de l'huile de ricin ;

– R₇ et R₉ représentent un radical méthylène CH₂ ;

– n, p et q représentent des nombres entiers tels que leur somme soit comprise entre 5 et 7.

20 11– Produit selon l'une des revendications 6 à 10, caractérisé en ce que la composition auto-émulsionnable précitée comprend en outre un solvant biodégradable, miscible avec lesdits esters d'acides gras éthoxylés, de préférence choisi parmi les triglycérides, les glycols, les esters ou cétones légers

12– Produit selon la revendication 11, caractérisé en ce que la composition auto-émulsionnable précitée est constituée de :

25 50 à 100 % en poids d'un ou plusieurs esters d'acides gras éthoxylés tels que définis à l'une des revendications 5 à 8; et

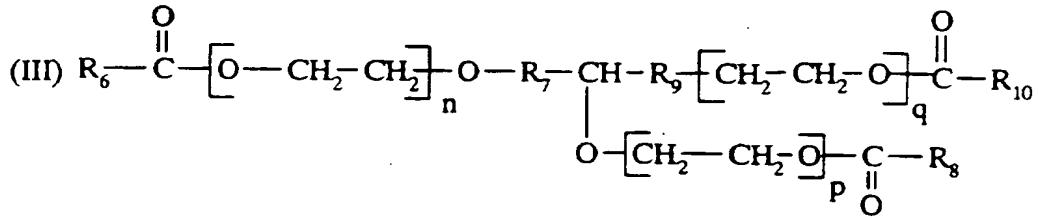
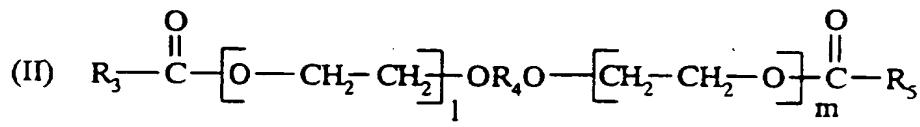
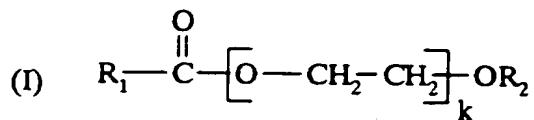
0 à 50 % en poids d'un solvant biodégradable tel que défini à la revendication 9.

30 13– Produit selon l'une des revendications 6 à 12, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une matière active ou un principe actif en association avec une composition auto-émulsionnable dans des proportions relatives variant de environ 1/99 à 90/10.

14- Produit selon l'une des revendications 6 à 13, caractérisé en ce qu'il comporte en outre une phase aqueuse et se présente sous forme d'émulsion stable.

15- Procédé de préparation d'un produit de traitement phytosanitaire ou pharmaceutique à usage vétérinaire ou humain se présentant sous forme d'émulsion stable, caractérisé en ce qu'il consiste à mélanger, pratiquement sans apport d'énergie, par exemple par dispersion par agitation mécanique lente, une phase aqueuse, et une composition auto-émulsionnable comportant au moins un ester d'acide gras éthoxylé répondant à l'une des formules suivantes :

10



dans lesquelles :

15 R₁, R₃, R₅, R₆, R₈ et R₁₀ représentent une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée ayant de 5 à 30 atomes de carbones ;

R₂, R₄, R₇ et R₉ représentent une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;

20 le nombre total de molécules d'oxyde d'éthylène respectivement représenté dans les formules I, II et III précitées par k, l+m, n+p+q étant un nombre entier tel que la valeur HLB (balance hydrophile-lipophile) desdits composés soit comprise entre environ 4 et environ 10, de préférence entre environ 5 et environ 9.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/ [REDACTED] 96/00080A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K47/14 A61K47/44 A01N25/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BE,A,660 601 (FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 1 July 1965 see the whole document see page 5; example 2 & GB,A,1 050 497 cited in the application ---	1-15
A	US,A,3 539 518 (FEIGHNER ET AL.) 10 November 1970 see the whole document ---	1-15
A	SEIFEN-ÖLE-FETTE-WACHSE, vol. 111, no. 2, February 1985, AUGSBURG (DE), page 51 XP002000689 V. MARTIN: "ETHOXYLIERTE TRIGLYCERIDE ALS RÜCKFETTER UND SOLUBILISATOREN" see the whole document ---	1-15

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- '&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 April 1996

Date of mailing of the international search report

03.05.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tl. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/00080

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 292 050 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 23 November 1988 see the whole document see page 3, line 23 - line 25 ---	1-15
A	FR,A,2 534 923 (FIRMA TH. GOLDSCHMIDT A.G.) 27 April 1984 see the whole document ---	1-15
P,A	WO,A,95 08983 (GATTEFOSSE S.A.) 6 April 1995 see claims 1,3,5-7 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/ [REDACTED] 96/00080

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
BE-A-660601	01-07-65	CH-A-	462131	
		DE-B-	1270542	
		FR-A-	1460530	08-02-67
		GB-A-	1050497	
US-A-3539518	10-11-70	NONE		
EP-A-292050	23-11-88	AU-B-	603895	29-11-90
		AU-B-	1613288	24-11-88
		DE-A-	3866281	02-01-92
		ES-T-	2051827	01-07-94
		IE-B-	60937	07-09-94
		JP-A-	63303926	12-12-88
		SU-A-	1829935	23-07-93
FR-A-2534923	27-04-84	DE-C-	3239564	10-05-84
		GB-A,B	2129004	10-05-84
		US-A-	4614622	30-09-86
WO-A-9508983	06-04-95	FR-A-	2710535	07-04-95
		EP-A-	0670715	13-09-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PC., FR 96/00080

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K47/14 A61K47/44 A01N25/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K A01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	BE,A,660 601 (FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 1 Juillet 1965 voir le document en entier voir page 5; exemple 2 & GB,A,1 050 497 cité dans la demande ---	1-15
A	US,A,3 539 518 (FEIGHNER ET AL.) 10 Novembre 1970 voir le document en entier ---	1-15
A	SEIFEN-ÖLE-FETTE-WACHSE, vol. 111, no. 2, Février 1985, AUGSBURG (DE), page 51 XP002000689 V. MARTIN: "ETHOXYLIERTE TRIGLYCERIDE ALS RÜCKFETTER UND SOLUBILISATOREN" voir le document en entier ---	1-15
	-/-	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

2

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
17 Avril 1996	03.05.96
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentzaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document Internationale No
FR 96/00080

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 292 050 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 23 Novembre 1988 voir le document en entier voir page 3, ligne 23 - ligne 25 ---	1-15
A	FR,A,2 534 923 (FIRMA TH. GOLDSCHMIDT A.G.) 27 Avril 1984 voir le document en entier ---	1-15
P,A	WO,A,95 08983 (GATTEFOSSE S.A.) 6 Avril 1995 voir revendications 1,3,5-7 -----	1-15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dern. Internationale No

PC1/FR 96/00080

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
BE-A-660601	01-07-65	CH-A- 462131 DE-B- 1270542 FR-A- 1460530 GB-A- 1050497	08-02-67
US-A-3539518	10-11-70	AUCUN	
EP-A-292050	23-11-88	AU-B- 603895 AU-B- 1613288 DE-A- 3866281 ES-T- 2051827 IE-B- 60937 JP-A- 63303926 SU-A- 1829935	29-11-90 24-11-88 02-01-92 01-07-94 07-09-94 12-12-88 23-07-93
FR-A-2534923	27-04-84	DE-C- 3239564 GB-A, B 2129004 US-A- 4614622	10-05-84 10-05-84 30-09-86
WO-A-9508983	06-04-95	FR-A- 2710535 EP-A- 0670715	07-04-95 13-09-95